

Utilisation du RITUXIMAB en 1ère intention dans le traitement du Pemphigus

Intervention du Professeur Joly, responsable du Centre de référence des Maladies Bulleuses Auto-Immunes (MBAI) au CHU Charles Nicolle de Rouen

Rencontre de l'Association Pemphigus Pemphigoïde France

Je vous remercie de m'avoir invité. C'est toujours un plaisir de venir vous voir et d'échanger avec vous. Ces rencontres sont riches pour nous et nous permettent de vous exposer les difficultés qui existent à faire avancer la médecine et la science en général. Cela nous permet aussi de vous rendre compte du souci qu'on a d'optimiser les traitements au regard de leurs effets secondaires. L'objectif de notre travail est d'essayer d'améliorer les choses, c'est-à-dire de trouver des traitements plus efficaces et surtout des traitements qui entraînent moins d'effets secondaires pour les malades, dans le respect des règles d'éthique. En effets, certains événements malheureux, médiatisés par les journalistes, engendrent régulièrement un déchaînement irrationnel contre les médicaments, en contradiction totale avec la réalité des progrès médicaux

-1- Résultats d'une étude sur le RITUXIMAB

Je voulais vous donner les résultats d'une étude qui va être publiée très prochainement, sur l'utilisation du RITUXIMAB comme traitement de première intention dans le Pemphigus. Cette étude est parmi toutes les études montées par le « groupe bulles », celle qui donne les résultats les plus spectaculaires. Il est exceptionnel à notre époque qu'une étude donne des résultats thérapeutiques de cet ordre. Habituellement lors d'un essai clinique on obtient un résultat d'une plus grande efficacité du nouveau traitement de l'ordre de +20%, alors qu'avec cet essai, on a un résultat d'une plus grande efficacité de l'ordre de +200-300%, ce qui est absolument considérable.

-2- Rappel sur le Pemphigus

Le Pemphigus est une maladie auto-immune, c'est-à-dire un désordre du système immunitaire. Le système immunitaire est fait pour nous protéger de ce qui nous est extérieur (microbes, virus...) et donc il fabrique des anticorps qui vont nous protéger contre ces microbes et virus. C'est son rôle normal. Il y a par ailleurs certaines maladies, appelées

maladies auto-immunes, dans lesquelles pour différentes raisons le système immunitaire se dérègle et va fabriquer non seulement des anticorps normaux, habituels pour nous défendre, mais également des anticorps anormaux, appelés autoanticorps. Ces derniers au lieu de reconnaître ce qui nous est extérieur vont reconnaître des constituants de notre propre organisme. Cela peut donner des maladies de la thyroïde, le diabète (cf. pancréas), la polyarthrite (cf. articulations), des maladies bulleuses auto-immunes (cf. peau ou muqueuses), ou encore le vitiligo. On appelle ces mécanismes auto-immuns, parce ce sont nos autoanticorps qui reconnaissent nos propres constituants. Dans le cas présent, les autoanticorps vont se fixer dans la peau ou dans les muqueuses et entraîner des dégâts, que nous allons détailler.

Notre peau tient par des systèmes de jonction qui font qu'elle ne flotte pas. La peau tient au corps, parce qu'il y a des systèmes d'accroche qui font que la peau ne s'arrache pas comme du papier. Elle s'accroche à ce qui est en dessous par des systèmes de jonction qui sont des protéines de collage ou d'adhésion. L'anomalie dans les maladies bulleuses est que les autoanticorps vont reconnaître comme éléments extérieurs ces protéines qui collent la peau au tissu sous-jacent. Une fois que les autoanticorps sont fixés sur ces protéines de collage, celles-ci ne vont plus jouer leur rôle et la peau va se détacher du tissu sous-jacent, parce que ce n'est plus jointif.

C'est ce mécanisme qui se passe dans le pemphigus. Les protéines qui collent les cellules de l'épiderme entre elles, et reconnues comme des éléments extérieurs, portent le nom de desmogléines. Les anticorps anormaux, appelés autoanticorps, vont se mettre tout autour des cellules de la peau, en l'occurrence de l'épiderme, et reconnaître toutes les protéines qui collent les cellules de l'épiderme les unes avec les autres. Ils vont se mettre tout autour de la membrane des cellules de la peau et ils vont faire craquer les systèmes de jonction entre une cellule de la peau et une autre. Les cellules de la peau sont tenues entre elles et collées les unes aux autres par des systèmes particuliers où sont logées les protéines de collage. Les anticorps vont se fixer sur ces systèmes de collage et abimer ces protéines, si bien que les cellules de la peau vont s'écarter les unes des autres. Cela va aboutir, quand les cellules de l'épiderme craquent complètement, à la formation de bulles dans l'épiderme.

En fonction de la protéine qui est reconnue (en effet certaines desmogléines sont plus fréquentes dans les muqueuses et d'autres plus fréquentes dans la peau), on va avoir des bulles ou des érosions, soit dans les muqueuses, soit sur la peau, soit à la fois sur la peau et les muqueuses quand il y a les deux types d'autoanticorps.

On se retrouve avec des patients qui sont un peu comme des brûlés, parce que leur peau s'est déchirée et est partie.

Ce mécanisme est celui du Pemphigus. Les personnes qui en sont atteintes vont fabriquer ces anticorps anormaux. La maladie apparaît parce que le système immunitaire est dérégulé

et va fabriquer ces anticorps anormaux, qui vont se fixer dans la peau.

Les cellules qui fabriquent ces anticorps anormaux sont une partie assez particulière de globules blancs appelés lymphocytes. Il va falloir faire en sorte qu'elles arrêtent de fabriquer ces anticorps anormaux.

-3- Médicaments pour le PEMPHIGUS

C'est globalement ce que font la cortisone et les médicaments immunosuppresseurs, comme le CELLCEPT ou l'IMUREL. Le problème associé à la cortisone et au CELLCEPT est que ces médicaments vont finalement agir de façon non spécifique sur tout le système immunitaire et donc baisser son niveau d'activité. En conséquence, le rôle du système immunitaire étant de nous défendre, il y a une augmentation du risque d'infection. Ainsi on guérit la maladie auto-immune mais augmente le risque d'infection. D'autre part, il y a les effets propres de la cortisone. Les principales risques de souffrances des patients qui doivent prendre de la cortisone sont la prise de poids, les contraintes avec le régime sans sel, l'ostéopénie / l'ostéoporose, la modification des articulations, les éventuels syndromes dépressifs, le diabète, la déformation du visage qui s'arrondit qui rougit (on dit « Cushingoïde » du nom du médecin qui a décrit ces aspects), avec chez les femmes, une pousse des poils difficilement vécue du fait de leur caractère inesthétique...

-4- Le RITUXIMAB

Le RITUXIMAB est paradoxalement lui-même un anticorps. On lui demande d'aller détruire les anticorps anormaux, mais c'est lui-même un anticorps spécial car synthétisé par génie génétique, au moyen de machines. Cet anticorps, le RITUXIMAB, va reconnaître (attaquer) spécifiquement une catégorie de globules blancs, appelés les lymphocytes B. Ces lymphocytes B sont produits dans la moelle osseuse. La moelle osseuse produit toutes les cellules du sang : les globules rouges, les plaquettes, les globules blancs).

Il y a parmi les globules blancs plusieurs types de globules blancs : les polynucléaires et les lymphocytes. Parmi les lymphocytes, il y a une sous-catégorie appelée les lymphocytes B. Ce sont les lymphocytes B qui produisent les autoanticorps, et les anticorps en général.

A ceci près que de la moelle osseuse produit des cellules jeunes, qui vont se transformer progressivement en cellules de plus en plus matures en vieillissant. C'est la cellule la plus mature qui va être capable de produire les autoanticorps. Alors que les cellules jeunes, essentiellement, se multiplient. Les cellules, en vieillissant, vont acquérir des compétences, se multiplier moins, voire plus du tout, et en revanche être capable de fabriquer toutes

sortes d'anticorps dont des autoanticorps.

Les lymphocytes sont un stade intermédiaire de cellule, juste avant la cellule qui fabrique les anticorps (qui elles s'appellent les plasmablastes) et les plasmocytes.

Les plasmocytes vont fabriquer les anticorps qui nous protègent et également des autoanticorps (qui nous attaquent). Le RITUXIMAB va lui détruire les lymphocytes B, mais il ne détruit pas les plasmocytes. C'est important à comprendre, parce que les plasmocytes sont souvent à longue demi-vie et fabriquent les anticorps qui nous protègent. Ceux-là ne vont pas être tellement affectés par le RITUXIMAB. Même en traitant les patients par le RITUXIMAB, les plasmocytes (qui sont dans les ganglions) vont continuer à fabriquer les anticorps protecteurs, et notamment ceux qui sont à longue demi-vie, parce qu'ils ne se multiplient pas. Cet effet est paradoxal, et très bénéfique, c'est-à-dire que les anticorps protecteurs, normaux, ne vont pas tellement être affectés par le RITUXIMAB. C'est pour cela qu'il n'y a pas tant d'infections qu'on pourrait le croire, en détruisant les lymphocytes B.

En revanche, les maladies auto-immunes, en particulier à leur commencement, vont passer par des lymphocytes dits à demi-vie courte. C'est-à-dire qu'ils vont se multiplier rapidement et se transformer en plasmocytes. C'est pour cela qu'il faut détruire ces lymphocytes à demi-vie courte car c'est surtout ceux-là qui vont fabriquer les auto-anticorps, en alimentant en permanence les plasmablastes et les plasmocytes qui vont produire les auto-anticorps.

Donc, à partir d'un médicament, dont on peut penser qu'il est non spécifique, puisqu'il va toucher toutes les cellules (lymphocytes B) qui produisent les anticorps, en fait paradoxalement, et c'est un effet très favorable, le médicament va assez peu affecter les globules blancs qui produisent les anticorps protecteurs et beaucoup plus affecter les globules blancs, ou les lymphocytes B, qui vont produire les autoanticorps qui donnent la maladie. C'est très favorable de ce point de vue.

-5- Effets secondaires du RITUXIMAB

Bien entendu, comme tous les médicaments, le RITUXIMAB a des effets secondaires. On entend souvent les malades dire « Est-ce que le médicament est fort, ou pas ? ». En fait, c'est une question, qui n'a pas de sens. Un médicament n'est pas « fort » ou « pas fort ». Un médicament est plus ou moins actif ; et a plus ou moins d'effets secondaires. Et prendre un médicament, que ce soit un comprimé d'aspirine ou une chimiothérapie, c'est prendre un risque, en espérant un bénéfice. Donc le rapport Bénéfice/ Risque doit être adapté à la gravité (ou non) de la pathologie que l'on traite.

Si vous avez un cancer, qui est susceptible de vous faire mourir, vous allez prendre une chimiothérapie, dont on sait qu'elle a beaucoup d'effets secondaires et des effets graves, parce qu'en échange vous allez peut-être sauver votre vie. Si vous avez mal à la tête, on va vous donner un médicament qui n'a pratiquement pas d'effets secondaires, parce qu'on

considère que la pathologie est quelque chose qui n'est pas extrêmement grave, et cela ne vaut pas le risque de devoir supporter un effet secondaire.

Donc, prendre un médicament, c'est comme prendre sa voiture (de façon imagée). Celui qui ne veut aucun risque, ne prend pas de médicament, et il ne prend pas non plus sa voiture. Lorsqu'on prend sa voiture pour conduire, on a un risque de se tuer en voiture. En revanche, ce risque est excessivement faible et chacun prend sa voiture parce qu'elle nous rend beaucoup plus de services que le risque de se tuer. Pourtant, le risque de se tuer en voiture existe et est connu. Prendre un médicament c'est exactement pareil. Donc, un médicament n'est ni « fort » ni « pas fort », mais il a plus ou moins d'effets secondaires. Et on tolère d'autant plus ces effets secondaires que le médicament va être utilisé dans une maladie grave. Et on tolère d'autant moins les effets secondaires que le médicament va être utilisé dans une maladie bénigne. C'est l'exemple des chimiothérapies d'un côté et de la migraine de l'autre.

Oui, le RITUXIMAB a des effets secondaires, comme tous les médicaments. Il a surtout des effets secondaires bénins, et qui surviennent surtout pendant la perfusion. Pendant la perfusion, il peut y avoir des frissons, des démangeaisons, des plaques d'urticaire, la tension peut être modifiée à la hausse ou à la baisse. Ces effets secondaires bénins se corrigent relativement aisément le plus souvent en ralentissant la perfusion ou en l'arrêtant transitoirement avant de la reprendre plus lentement. Il peut y avoir également des maux de tête. Ce sont des effets secondaires, relativement fréquents, mais qui n'ont pas de gravité particulière.

Ensuite, on a des effets secondaires, plus graves. Nettement plus graves, mais également nettement plus rares. C'est tout ce qui concerne les infections. En effet, c'est un immunosuppresseur : il va détruire nos globules blancs. En guérissant la maladie auto-immune, il va augmenter un peu le risque d'infection, modérément, mais quand même de façon significative chez environ 5 à 10% des patients traités. Parmi les effets secondaires plus graves, il y a les infections pulmonaires, urinaires, articulaires, voire des septicémies, pneumonies, donc des effets secondaires vis-à-vis desquels on est particulièrement vigilant, parce que si on les prend en charge, cela se passe bien. Mais, si c'était négligé, cela pourrait être fatal.

Et puis, comme tous les médicaments, il a des effets secondaires qui sont extrêmement graves, mais qui sont absolument exceptionnels. Ils n'ont pas été décrits dans les maladies auto-immunes, mais surtout chez les malades atteints de cancer des ganglions, qu'on appelle des lymphomes. Ces personnes ont en plus des chimiothérapies et sont donc beaucoup plus immunodéprimés (ayant déjà perdu beaucoup de globules blancs).

Deux effets secondaires très graves sont :

*d'une part une forme très grave d'allergie qui nécrose la peau, qui s'appelle le syndrome de LYELL,

*d'autre part une encéphalite qui ressemble à l'encéphalite de Creutzfeld-Jakob. C'est une forme rapidement évolutive de maladie d'Alzheimer, liée au fait que l'on a tous un virus dans la tête qui s'appelle le virus « JC », avec lequel on vit en équilibre. Notre peau, nos muqueuses et nos organes ne sont pas stériles. Le virus « JC » vit dans le cerveau en équilibre avec nous. Mais, lorsqu'on est très très immunodéprimé, ce virus peut se réactiver et ne plus être contrôlé par notre organisme, grignoter le cerveau et provoquer les encéphalites, dont on meurt en général au bout de 2-3 ans. Il y a eu quelques dizaines de cas qui ont été décrits de cet effet secondaire absolument exceptionnel rapporté aux centaines de milliers de patients qui ont été traités avec du RITUXIMAB. Ceci a été décrit surtout chez des patients en chimiothérapie, qui ont un lymphome. Ces malades sont particulièrement immunodéprimés. Pour des lymphomes, qui sont des maladies mortelles, et dans lesquelles le RITUXIMAB a fait passer le taux de réponse de 30% à 80%, c'est-à-dire que cela a sauvé des centaines de milliers de vies de personnes, on accepte alors ce risque minime mais de maladie très grave. Si le même médicament était utilisé dans des maladies bénignes, on n'accepterait alors pas ce risque, quand bien même ce risque est exceptionnel.

-6 - Premiers tests thérapeutiques du RITUXIMAB

Le RITUXIMAB a été testé il y a une dizaine d'années. D'abord, comme tous les médicaments nouveaux, il a été testé dans des formes sévères de Pemphigus. C'est-à-dire chez des personnes qui d'une part avaient une maladie mal contrôlée avec de fortes doses de cortisone, il était alors problématique d'augmenter encore leur dose de cortisone. Et d'autre part chez des patients qui avaient fait plusieurs rechutes, pendant la baisse des doses de cortisone ou même dans les mois ou les années suivant l'arrêt de la cortisone. Dans les cas de rechute, ce que l'on fait habituellement est d'augmenter à nouveau la dose de cortisone ou de reprendre la prise de cortisone si elle a été arrêtée, et d'ajouter un immunosuppresseur, comme l'IMUREL ou le CELLCEPT.

On a montré dans cette étude que l'utilisation du RITUXIMAB permettait à 80% des patients d'être en rémission (c'est-à-dire n'ayant plus de lésions) et aussi d'être sevrés progressivement de cortisone. On a observé lors de cette étude que finalement plus on s'éloignait de la perfusion initiale, plus le taux de rechute augmentait. Deux ans après la perfusion initiale, le taux de rechute est de 20%. Il augmente ensuite à 30% et à cinq ans de la date de la perfusion, presque la moitié des patients ont rechuté. Ce résultat indiquait que chez des patients traités tardivement, il était probablement utile de faire des perfusions d'entretien, de façon à éviter la survenue de rechutes, sinon fréquemment observées.

-7 - Éléments suggérant l'intérêt d'une nouvelle étude thérapeutique utilisant le RITUXIMAB de façon plus précoce

Il y avait des éléments suggérant d'essayer d'utiliser le RITUXIMAB beaucoup plus tôt dans l'histoire de la maladie : premièrement lorsque le RITUXIMAB est utilisé tard, il y a un taux élevé de rechutes, et deuxièmement on a observé que 5 patients qui étaient très fragiles c'est-à-dire ayant un état général très précaire et beaucoup de contre-indications à la cortisone, le Rituximab avait été donné seul, sans cortisone, et pourtant cela a marché. Et à six ans, aucun de ces patients n'avaient rechuté. Ils avaient été traités très tôt dans leur maladie.

A l'inverse, parmi les patients qui avaient été traités beaucoup plus tardivement, après l'échec de plusieurs traitements préalables, alors à six ans seulement un tiers d'entre eux étaient en rémission. C'est-à-dire que, bien que les deux groupes ne soient pas totalement comparables, les cinq patients traités très tôt, avec probablement une maladie moins grave que les autres, restaient néanmoins en rémission, alors que dans l'autre groupe presque tous avaient rechuté. D'où l'idée que cela serait peut-être bien de traiter les patients tôt avec le RITUXIMAB.

-8 - Dernière étude thérapeutique concernant le RITUXIMAB

Nous avons alors imaginé une étude qui comparerait le schéma traditionnel de corticothérapie par rapport à un traitement avec du RITUXIMAB, utilisé dès le début, et également avec des perfusions d'entretien au cours de l'évolution, pour essayer d'éviter la survenue de rechutes que nous avons observées initialement.

Dans un essai de ce type, les patients sont tirés au sort, pour recevoir soit le traitement classique A, soit l'autre, le nouveau traitement B. La raison pour laquelle il faut tirer au sort, ce qui est surprenant pour les malades de prime abord, est que si on veut comparer l'effet de deux médicaments, il faut impérativement que les personnes réparties dans les deux sous-groupes (traitement A ou traitement B) aient les mêmes caractéristiques. A savoir autant d'hommes que de femmes dans les deux groupes, à peu près le même âge dans les deux groupes, même ancienneté de la maladie dans les deux groupes, même nombre de personnes avec une maladie sévère versus ou non sévère dans les deux groupes. Cela parce que le hasard va faire que la répartition aléatoire (issue du tirage au sort) finalement va rendre les deux groupes comparables si on a un assez grand nombre de malades.

On sera alors dans les meilleures conditions pour comparer si un groupe va mieux que l'autre. Et aussi en mesure d'explicitier que c'est bien l'effet du médicament et que ce n'est pas du fait de différences entre les deux groupes telles que l'âge, la sévérité de la maladie ou

d'autres différences. C'est pour cette raison que l'on est obligé de tirer au sort pour déterminer dans quel groupe les personnes vont être intégrées lors d'un tel essai et recevoir un traitement ou l'autre. Ceci choque parfois les malades. En anglais « random » ou « randomisation » veut dire hasard, parce que le hasard se charge de répartir les personnes entre les deux groupes de traitements, si bien que les deux groupes ont des caractéristiques similaires, les rendant comparables. A ce moment-là, et seulement à ce moment-là, on peut être certain que si l'un des deux groupes va mieux que l'autre, ceci est lié au médicament.

Le tirage au sort consistait à donner aux patients d'un groupe le traitement A standard avec de la cortisone (60-90mg par jour), avec une décroissance sur un an ou un an et demi, en fonction de la sévérité. Dans l'autre groupe on donnait le traitement B c'est-à-dire du RITUXIMAB en 2 perfusions au début et de refaire une perfusion au bout d'un an et de 18 mois, de façon à essayer d'éviter les rechutes observées lors de l'étude initiale. De plus, tablant sur le fait que le RITUXIMAB serait efficace, on est parti sur des doses de cortisone plus faibles, soit 0,5mg ou 1mg par kilo au lieu de 1,5mg par kilo. Ce qui représente environ la moitié de la dose habituelle. Et surtout on diminuait beaucoup plus vite la cortisone. Au lieu de la baisser en un an ou un an et demi, on la baissait en trois à six mois, ce qui est beaucoup plus rapide. Cela permettait de débarrasser les malades de la cortisone au plus vite. Ceci devait conduire à une dose cumulée de cortisone trois fois moindre... si l'essai était réussi bien sûr.

Parce que si on commence avec une dose de 90mg, puis une fois la maladie contrôlée, on descend progressivement ou si on part d'une dose moindre et on arrête après six mois, alors la quantité de cortisone totale absorbée est beaucoup plus réduite.

L'hypothèse de cette étude était que l'association du RITUXIMAB et d'une courte corticothérapie pourrait à la fois, améliorer le taux de rémission complète, sevré de tout traitement corticoïde à long terme, tout en permettant de baisser les doses de cortisone en les diminuant plus vite. Le but est d'essayer de gagner sur les deux plans : donner moins de cortisone et être plus efficace. C'était ambitieux d'être plus efficace en donnant moins de cortisone, et en donnant moins de cortisone, avoir moins d'effets secondaires. C'était la base de cet essai.

-9 - La question de l'éthique lors d'un essai

A ce stade, il faut se poser la question de l'éthique : « est-ce éthique de procéder ainsi ? ». Ce que l'on prévoyait avec cette étude est que d'un côté on allait être moins efficace avec

plus de cortisone et plus d'effets secondaires, et de l'autre côté on espérait être plus ou beaucoup plus efficace avec moins de cortisone et moins d'effets secondaires. Avec cette information on se dit qu'il est plus souhaitable d'être dans le groupe avec moins de cortisone, moins d'effets secondaires, et plus d'efficacité. On se dit que c'est injuste de tirer

les patients au sort, pour ceux qui seront dans l'un des deux groupes. C'est alors une vraie question de se demander si c'est « éthique » de procéder ainsi.

Ce type d'étude thérapeutique est parfaitement éthique pour les raisons suivantes :

- Ce que j'ai présenté n'est qu'une hypothèse, tant que ce n'est pas démontré : il peut très bien se faire que le médicament ne soit pas aussi efficace que ce que l'on pense au départ ou qu'il y ait des effets secondaires, et tant que l'on n'a pas mené l'essai ce n'est pas démontré ;
- L'étude est avalisée par le Comité d'éthique, le Comité de protection des personnes, l'Agence française de sécurité sanitaire, le promoteur (en l'occurrence le CHU de Rouen) ; et ces instances font des remarques en vue d'améliorer le protocole, et avec une attention particulière au respect de l'éthique. Il n'est pas question de faire perdre des chances à des patients ;
- Les patients ne sont pas des « cobayes » : à tout moment, un investigateur avait le droit de faire sortir un malade de l'essai thérapeutique, s'il jugeait que dans son cas il était préférable qu'il soit traité d'une autre façon, soit parce que le traitement qu'il avait suivi après tirage au sort ne marchait pas suffisamment, soit parce qu'il y avait trop d'effets secondaires. Ce n'est pas parce que l'on est dans un essai thérapeutique, et pas forcément dans le groupe que l'on aurait souhaité, que l'on perd des chances. Il y a en effet beaucoup de garde-fous pour préserver les patients qui se prêtent à ce type de recherche.

Les patients participant à une étude thérapeutique ne sont donc pas des « cobayes », contrairement à ce que les journalistes parfois indiquent.

Etant donné que dans cette étude thérapeutique on espérait une différence importante entre les deux groupes de malades, le nombre de malades inclus dans cet essai thérapeutique a été volontairement limité, de façon à ce qu'il y ait dans cet essai le nombre de patients nécessaires pour démontrer statistiquement une différence. Mais une fois cette différence démontrée, ce n'est plus la peine de continuer l'essai, parce que ce ne serait plus éthique de le continuer. Par exemple, ce n'est pas nécessaire d'inclure 500 malades dans un essai, si le résultat est démontré avec seulement 100 malades. C'est éthique de procéder ainsi. L'effectif de l'essai thérapeutique a donc été calculé au plus juste, en se disant que si c'était démontré, on arrêterait.

Il y a également une note d'information, claire, qui est communiquée aux patients, pour leur expliquer le plus simplement possible comment l'essai thérapeutique va être mené.

Il y a également un grand nombre de patients qui ont été exclus, du fait d'un certain nombre de pathologies (maladies), qui aurait pu présenter des risques, s'ils avaient été inclus dans l'essai pour recevoir l'un des deux traitements.

Il y a eu 143 patients, auxquels on a proposé l'étude, et il y en a 52 pour lesquels on a dit, de nous-mêmes, que ce n'était pas souhaitable et trop risqué, du fait d'une de leurs pathologies ou situation, de les inclure dans l'essai.

Les causes d'exclusion, pour les 52 patients concernés, étaient les suivantes :

- 12 patients ont refusé de participer à l'étude, pour diverses raisons (pas intéressés, par inquiétude, manque de disponibilité pour le suivi... etc.) ;
- 2 patients avaient moins de 18 ans ;
- 12 patients avaient plus de 80 ans ;
- 7 patients avaient un cancer ;
- 7 patients avaient des lésions minimales seulement (on traite avec des médicaments expérimentaux lorsqu'il y a un certain degré de sévérité) ;
- 2 patientes souhaitaient débiter une grossesse ;
- 3 patients dont on se disait au vu de leur situation que cela allait être difficile de les suivre de façon régulière ;
- 5 patients ayant eu une infection, ou une insuffisance cardiaque, ou des problèmes pulmonaires ;
- 2 qui ne pouvaient pas avoir de vaccination à jour.

Avant de démarrer un essai, on prend grand soin de ne pas le proposer aux malades, dont on pense qu'ils sont trop à risque. Finalement on peut affirmer que cette étude est éthique, parce qu'elle respecte les points suivants :

- elle cherche à établir ce qui n'est qu'une hypothèse au départ ;
- elle informe les patients ;
- elle exclut certains patients à risque ;
- elle a reçu l'approbation des autorités réglementaires ;
- elle prévoit de sortir les patients en cas d'inefficacité ou d'effet secondaire grave ;
- elle n'inclut que le nombre minimal requis de patients pour essayer de démontrer l'hypothèse.
- elle permet au patient de sortir de l'étude à tout moment sans avoir à fournir de raison ni d'explication. D'après la loi Française, ce patient qui sort de l'étude continuera d'être soigné le mieux possible par son médecin.

Ces arguments sont très importants à respecter, pour rester dans l'éthique.

Ceci pour dire que lorsque l'on construit une étude thérapeutique, on a un grand souci de respecter l'éthique et de faire au mieux pour les patients. Donc le tirage au sort, qui choque beaucoup de patients, n'implique pas qu'une étude n'est pas éthique.

Question: Pourriez-vous définir l'éthique ?

Prof. JOLY : L'éthique est le respect des conditions de la meilleure santé possible pour les patients, de leur information, et de leur volonté. C'est-à-dire qu'il n'y a aucun patient qui soit inclus dans l'essai, sans avoir compris de quoi il s'agissait et sans qu'il ait donné son accord

écrit après avoir eu le temps de recueillir toutes les informations nécessaires auprès du médecin dermatologue et de son généraliste. Il y a des patients qui ont été exclus, parce que c'était leur volonté de ne pas participer à l'essai. Il y a également un patient qui a changé d'avis et après avoir signé son consentement, il a été retiré le lendemain et n'a donc pas participé à l'essai.

Finalement, 90 patients ont été inclus dans l'essai, d'âge moyen une cinquantaine d'années. Ils ont été tirés au sort, pour moitié, pour recevoir la cortisone pendant 18 mois, et pour moitié pour recevoir le RITUXIMAB associé à des doses moindres de cortisone. La plupart des patients (90%) dans l'essai avaient un Pemphigus sévère, et 80% avaient un Pemphigus vulgaire avec des atteintes muqueuses, et 20% des Pemphigus superficiels. L'atteinte était relativement sévère, parce que ces patients qui avaient une atteinte muqueuse avaient perdu en moyenne 6 à 7 kg, à cause des difficultés d'alimentation liées aux lésions dans la bouche, avant de débiter l'étude. Perdre un tel poids prouve que l'on a des difficultés d'alimentation.

Critères de jugement dans l'étude

Le critère principal que nous avons choisi était le taux de patients dans l'étude en rémission complète et sevrés de tout traitement, à deux ans.

Il y a un critère de jugement principal, par rapport aux autres critères. Il y a des critères de jugement secondaires, mais on prend un seul critère principal de jugement. Les critères de jugement secondaires ont moins d'importance et c'est sur le critère de jugement principal que l'on conclura à propos de l'étude, pour dire si l'étude est positive ou négative. Le critère de jugement principal est principal par rapport aux autres parce qu'il doit traduire du mieux possible ce qu'apporte le médicament.

Dans cette étude ce que l'on voulait mettre en évidence était d'une part une augmentation de l'efficacité et d'autre part le fait que la dose de cortisone pouvait être baissée vite, et que les patients restaient ensuite en rémission, tout en étant débarrassés de la cortisone. C'est pourquoi le critère qui a été choisi comme le critère représentant le mieux ce qu'apporte le médicament était le nombre de gens qui seraient en rémission complète, sans lésion, sevrés de tout traitement de cortisone depuis 2 ou 3 mois. C'est-à-dire en rémission stable, et non dans un état qui allait rechuter quelques semaines après.

Par ailleurs on ne prend qu'un seul critère de jugement principal, même si on peut avoir plusieurs critères de jugement secondaires, parce que lorsque l'on fait une comparaison statistique on accepte un risque d'erreur (médicament A meilleur qu'un médicament B), qui est de l'ordre de 5 %.

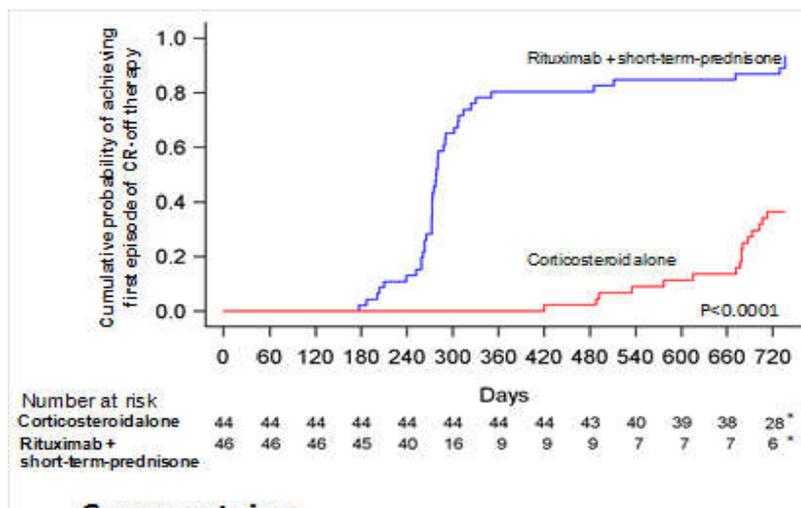
Dans cette étude, les résultats sont tellement spectaculaires que le risque d'erreur est en dessous de 1 pour 1000 (0,01%). Réglementairement, le risque d'erreur à prendre en compte est un risque d'erreur de 5%.

Si on compare deux traitements sur un seul critère, on a 5% de dire une erreur en exprimant un résultat de l'étude (risque de 5% de dire que le médicament A est meilleur que le médicament B, alors que ce n'est pas vrai et simplement lié au hasard). En revanche si on comparait dix critères, on aurait alors dix fois 5% de risque d'exprimer à l'issue de l'étude un résultat erroné.

Par exemple, si on regarde quels sont les facteurs de risque du cancer du poumon, on interroge alors des personnes qui ont un cancer du poumon et des personnes qui ne fument pas, et on détaille la consommation de tabac de ceux qui fument (pipe contre cigarette ou contre cigare, nombre de cigarettes par jour... etc.). Puis on leur demande la couleur de leur voiture. Finalement on a dans le groupe de ceux qui ont un cancer du poumon beaucoup plus de personnes qui fument la pipe, la cigarette, le cigare et plus de personnes qui ont une voiture rouge et c'est indéniable : sur les cent personnes qui ont un cancer du poumon, on en a 40% qui ont une voiture rouge, alors que dans l'autre groupe il n'y en a que 5% qui ont une voiture rouge. 40% est un taux significatif par rapport à 5%. Or c'est simplement le fait du hasard. Evidemment la couleur de la voiture des patients de l'essai n'a absolument rien à voir avec le sujet !

Lorsqu'on compare un seul facteur entre deux groupes, le risque d'énoncer une conclusion erronée est faible, soit 5%. En revanche, si vous comparez plusieurs facteurs, on additionne à chaque fois les risques d'erreur de 5%. C'est pour cela que l'on prend dans un essai un seul critère de jugement principal.

Le critère de jugement choisi dans cette étude était donc le taux de rémission sévré de tout traitement au bout de deux ans. Chez les personnes traitées par la cortisone de façon standard, 33 % étaient en rémission et sevrées, la plupart des autres étaient aussi en rémission, sans lésion, mais en continuant de devoir prendre de la cortisone. Et dans le groupe ayant pris du RITUXIMAB, on avait 83 % des gens qui étaient à la fois en rémission et n'ayant plus de lésion et qui ne prenaient pas de cortisone, c'est-à-dire un risque de 2,6 fois plus de chances d'être en rémission et sans traitement alors qu'on prend du RITUXIMAB, par rapport au traitement standard.



Commentaire:

- *L'utilisation du rituximab permet une rapide décroissance des doses de corticoïdes*

Cette diapositive est très importante, elle montre le risque ou la probabilité plus exactement, qu'au cours du temps un malade soit en rémission et sevré. On voit que les malades traités par la cortisone de façon standard, quand ils arrêtent leur traitement entre un an et 18 mois, à un an on a des patients qui commencent à être en rémission et sevrés, alors qu'auparavant ils étaient en rémission et non sevrés.

Au bout de 2 ans on a environ 30% de malades, à la fois en rémission et qui n'ont plus aucun traitement. Le RITUXIMAB, lui, fait beaucoup mieux puisqu'au lieu d'être à 30% on est à 90%. Mais le RITUXMAB fait encore mieux, parce qu'on atteint ce taux de 90% plus tôt. Dès six mois, les malades qui ont pris du RITUXIMAB sont en rémission complète et ne prennent plus de cortisone. C'est le gros progrès. Ce progrès est lié à une diminution beaucoup plus rapide des doses de cortisone dans le bras RITUXIMAB que dans l'autre bras.

Le corollaire ou une autre façon d'exprimer cela est la durée médiane (ou moyenne) pendant laquelle les patients dans l'étude sont en rémission pendant l'étude. Elle n'est que de deux mois dans le bras avec corticothérapie standard et de 15 mois dans le bras avec un traitement contenant du RITUXIMAB. C'est-à-dire que les patients sont sept fois plus longtemps en rémission, dans cette étude, avec le RITUXIMAB et sans prendre de cortisone. Ce résultat est considérable.

Lorsqu'on s'intéresse au taux de rechute, dans un cas on est à 100% de rémission, et chaque fois que quelqu'un rechute sur ce schéma on a une marche d'escalier. La courbe de RITUXIMAB est ici en rouge et la courbe de traitement standard est en bleu. On voit que globalement 50% des malades traités par la corticothérapie standard rechutent à la fin des deux ans, par rapport à 25% seulement qui rechutent dans le bras avec du RITUXIMAB. On évite avec le traitement avec du RITUXIMAB environ la moitié des rechutes.

Ce qui est plus intéressant encore est de comprendre quand interviennent les rechutes. Quand on examine la courbe rouge (avec RITUXIMAB), tout le monde est en rémission peu après la première prise de décrochage de la courbe avec un certain nombre de rechutes. Puis à partir du moment où on a fait les deux perfusions de RITUXIMAB, à un an et à 18 mois, on a une courbe qui est plate, c'est-à-dire qu'il n'y a plus de rechute. La conséquence ? Cela pose la question du moment de l'injection de RITUXIMAB. Selon vous, quand convient-il de faire l'injection de RITUXIMAB ?

Effectivement quand on voit ce graphique on se dit qu'on aurait peut-être dû faire l'injection de RITUXIMAB plutôt à tel moment. C'est logique. Mais c'est probablement lorsqu'on va devoir faire les recommandations de traitement qu'au vu de cette courbe on va se dire que c'est dommage de n'être pas intervenu à ce moment précis du temps, pour éviter la marche d'escalier sur le graphique (les rechutes).

Alors que lorsque l'on voit la courbe bleue des rechutes dans le bras avec la corticothérapie seule, avec la baisse des doses de cortisone on voit qu'à partir du moment où on est en deçà de 20mg par jour de cortisone, c'est là que se produisent la plus grande partie des rechutes. La courbe des rechutes augmente nettement chez les patients sous cortisone. C'est l'expérience de tout le monde : lorsqu'on baisse les doses de cortisone en dessous de 20mg par jour, hélas, les personnes rechutent beaucoup. Tant qu'on est avec des fortes doses de cortisone, malheureusement on en a les effets secondaires, mais on est à peu près à l'abri. Puis quand on baisse les doses de cortisone, c'est à ce moment que se produisent les rechutes. Les rechutes ne se sont pas produites du tout au même moment dans les deux bras de l'étude.

Ce qui est intéressant aussi c'est que lorsqu'on regarde l'évolution des autoanticorps qui donnent la maladie, qui sont les autoanticorps attaquant les desmogléines, on a une baisse (en rouge) chez les malades traités par RITUXIMAB et ce taux d'anticorps reste bas jusqu'au bout ; tandis que chez les malades traités uniquement par corticothérapie selon le schéma standard, à partir d'un an, ces anticorps commencent doucement à remonter. Leur taux a baissé avec les fortes doses de cortisone, puis au fur et à mesure de la baisse de la cortisone, on voit les anticorps remonter et les rechutes survenir.

Alors que dans le bras RITUXIMAB, le taux des anticorps reste inchangé dans le temps et ne remonte pas. Ceci explique qu'il n'y a plus de rechutes après.

Comme prévu, la dose totale de cortisone était trois fois moindre dans le bras avec RITUXIMAB que dans le bras avec corticothérapie classique (6 grammes au lieu de 18 grammes). Ceci est lié en particulier au fait que cette courbe-là permettait de les sevrer à un moment donné, les deux décroissances étant à peu près parallèles. Sauf que lorsque les malades rechutent on est obligé d'augmenter à nouveau les doses de cortisone.

-10 - Tolérance du traitement

Concernant la tolérance du traitement, il y a eu 12 malades qui ont été sortis de l'étude dans le bras recevant le traitement standard par corticothérapie (4 parce que l'investigateur jugeait que le traitement n'était pas suffisamment efficace ou qu'il y avait eu trop de rechutes, et 8 cas pour des effets secondaires sévères). C'est important de considérer que lorsque cela s'est mal passé dans le bras cortisone, les investigateurs ont alors sorti ces patients pour lesquels cela se passait mal. La plupart de ces patients, considérés en échec, ont eu secondairement du RITUXIMAB pour baisser les doses de cortisone, là encore par respect de l'éthique. Dans le bras RITUXIMAB il n'y a eu que deux malades (au lieu de douze) qui ont été sortis du protocole, l'une pour la survenue d'une grossesse (parce qu'administrativement on ne peut pas garder dans une étude une femme qui est enceinte) et un autre malade chez lequel est survenue une poussée de la maladie.

Ce qui est important, c'est le fait que d'avoir sorti de l'étude 12 malades du bras cortisone et de les avoir traités ensuite par du RITUXIMAB est responsable du fait qu'aucun décès n'a été observé dans cette étude, alors que le nombre de décès prédit par le taux de mortalité de la maladie est de l'ordre de 10, 12 à 15% selon les pays, à deux ans. Ici, il était en théorie attendu 12 à 15 décès. Là, grâce à ce traitement aucun patient n'est décédé. Donc probablement le fait qu'aucun patient ne soit décédé est probablement largement lié au fait que les investigateurs ont sorti du bras avec le traitement standard des malades, parce que cela n'était pas éthique de laisser ces malades dans ce bras de l'étude. Pour eux, soit le traitement ne marchait pas, soit ils avaient des effets secondaires trop graves et il fallait les faire bénéficier du RITUXIMAB.

Il y a eu au total 440 effets secondaires qui ont été observés pendant cette étude, dont 360 (la plupart) ont été modérés, 80 ont été graves. Les principaux effets secondaires sévères sont le diabète, le syndrome de CUSHING (gonflement du bas du visage et du cou), l'atteinte des muscles, des effets secondaires cardio-vasculaires, des effets secondaires osseux (fractures, tassements vertébraux), et des infections, c'est-à-dire essentiellement des effets secondaires de la cortisone.

Globalement, sur le nombre de patients qui a eu au moins un effet secondaire sévère, il y en a eu 66% dans le bras avec de la cortisone. On sait que deux tiers des patients vont avoir un effet secondaire grave ou sévère de la cortisone et il n'y en a eu qu'un tiers dans le bras avec du RITUXIMAB.

-11 - Qualité de vie associée au traitement

Il y a des questionnaires pour apprécier la qualité de vie. La qualité de vie s'est améliorée de façon significativement dans le bras avec du RITUXIMAB par rapport au bras avec une corticothérapie seule. On peut penser que l'explication est que c'est dû d'une part au fait

qu'ils absorbaient moins de cortisone et d'autre part au fait que leur maladie était plus souvent guérie.

-12 - Résultat de l'étude

L'équation du RITUXIMAB est donc qu'on a :

- deux fois et demi plus de malades sevrés de cortisone et en rémission (250% de plus). Ce résultat de l'essai est énorme. En effet lors d'un essai d'un nouveau médicament, une augmentation du service rendu de 20 à 30% est élevée, en général. Là, un résultat de 250% ;
- Sept fois plus longtemps en rémission sevré de corticoïdes ;
- Trois fois moins de dose totale de corticoïdes ;
- Deux fois moins d'effets secondaires.

C'est-à-dire que dans cette étude, avec le RITUXIMAB on gagne sur tous les tableaux, sur l'efficacité et sur les effets secondaires.

-13 - Points non résolus

Les questions non résolues sont :

- Faut-il donner du RITUXIMAB en première intention pour tous types de Pemphigus, y compris aux patients avec un Pemphigus assez modéré (par exemple quelques érosions dans la bouche seulement) ou pas ?
- Dans cette étude, on avait mis deux perfusions d'entretien à un an et 18 mois.
 - Ne faut-il pas en mettre une plus précocement, à six mois ?
 - Combien faut-il faire de perfusions ?
 - A quel intervalle faire les perfusions ?

Ces questions devront être discutées.

Il y a aussi une question majeure : faut-il faire ces perfusions d'entretien systématiquement, un peu comme dans cette étude en prenant le risque, peut-être, d'effets secondaires infectieux. Plus on fait de perfusions, plus on est efficace, c'est certain. Mais plus on prend un risque infectieux chez des personnes dont la maladie va bien et est contrôlée. En effet on leur fait prendre un risque, alors qu'ils sont en rémission. Est-ce bien ? C'est une question.

Ou bien peut-on se baser sur le taux d'autoanticorps de la maladie dans le sang et ne traiter que les personnes dont les taux d'autoanticorps remontent ? Ce pourrait être une possibilité si on croit que la remontée des autoanticorps est prédictive de la survenue d'une rechute. Mais là encore il faut faire attention : si on retraite suite à une augmentation des anticorps et qu'on a un effet secondaire, éventuellement grave, on pourrait nous reprocher d'avoir

traité un taux d'autoanticorps, alors que le malade se portait parfaitement bien. On pourrait nous reprocher d'avoir administré ce traitement, qui a eu un effet secondaire, alors que le malade ne demandait rien et était en rémission, nous reprochant d'avoir seulement traité un paramètre biologique.

Ce n'est donc pas évident et il y a des dermatologues en France qui disent qu'ils ne retraitent au RITUXIMAB que des patients qui sont en rechute. De mon point de vue, ce n'est probablement pas une bonne démarche. Il y aura certainement un débat entre nous médecins, pour déterminer comment il faut gérer le maintien de la rémission.

-14 - Etapes ultérieures après cette étude

Dans les étapes ultérieures, après cette étude, il va falloir modifier les propositions de traitement du Pemphigus en France. On ne peut pas ne pas tenir compte des résultats de cette étude, qui sont si spectaculaires. Puis, nous espérons que le produit va être en cours de labellisation aux USA. Ensuite, il y aura une labellisation en Europe.

Pour terminer, je voudrais dire ma joie et la fierté d'avoir conduit le groupe de recherche « Bulles », depuis 15 ans, avec des grands succès au service des malades. Quand on voit des articles indiquant que la capacité du groupe « Bulles » à faire ces études est exemplaire et remarquable et qu'elle doit servir de modèle pour d'autres pays, pour faire d'autres études similaires, ou que les études du groupe « Bulles » français sont des contributions majeures qui permettront de changer les standards de traitement. C'est réellement une très grande joie pour moi qui dirige le groupe Bulle depuis 15 ans de constater qu'il a une telle reconnaissance internationale et de tous les autres pays ; je peux en témoigner du fait de mes nombreux voyages à l'étranger : on admire le fonctionnement de notre groupe. Ce qui a fait et continue de faire le succès de notre groupe, c'est l'intelligence collective dans la préparation des essais, le respect et la convivialité de nos réunions, et l'abnégation pure que tous les investigateurs du groupe réaliseront les protocoles dont nous avons convenu, même si nous le faisons de façon bénévole en plus de notre temps de travail ordinaire. Pour celui qui est en charge du protocole, le travail administratif pour convaincre les partenaires industriels et administratifs, les différentes agences, organiser le circuit des médicaments, les recueils de tolérance, récupérer et analyser les données est encore beaucoup plus lourd. Mais tout ceci est de l'ordre de la passion raisonnée !

Lorsqu'on regarde depuis 15 ou 20 ans les essais que l'on a faits dans le groupe « Bulle », on s'aperçoit que ce sont des essais qui ont modifié les pratiques. Le premier essai qu'on avait fait était dans la Pemphigoïde bulleuse, qui atteint des personnes âgées ou très âgées. Il y a 20 ans, il était admis partout qu'il fallait donner de fortes doses de cortisone. Nous, nous avons fait des études et dit qu'en faisant cela il y avait un taux de mortalité très élevé, probablement dû au fait que ces personnes âgées ne supportent pas la cortisone et ont trop d'effets secondaires. Les médecins américains indiquaient eux, sans avoir mené d'étude, que

leurs malades décédaient moins et allaient bien. Puis, nous avons fait une étude comparant de fortes doses de cortisone à un traitement par le DERMOVAL, qui est une crème à la cortisone et on montre qu'on diminuait la mortalité depuis 40% à 25%, à un an, soit 15 sur 40, représentant un tiers de baisse de la mortalité, ce qui est une diminution énorme.

Ensuite on s'était dit que la quantité de crème administrée était probablement trop importante et on s'est dit qu'on pouvait faire mieux, en arrêtant plus tôt le traitement et cela a permis une diminution de deux fois du risque de mortalité et des effets secondaires graves. Là encore, on a encore nettement amélioré le pronostic de la maladie.

A partir de l'étude initiale du RITUXIMAB dans le cas des Pemphigus sévères et cortico-résistants, une autre étude a été menée par un américain qui s'appelle R A AHMED (médecin USA,), permettant de commencer à utiliser le RITUXIMAB dans le Pemphigus.

On a expliqué dans une étude pourquoi, après une injection unique, il n'y avait que 30% des malades qui ne rechutaient pas. Ainsi avec une injection unique, on guérit une partie des malades. C'est, pour une maladie auto-immune, comme si avec une injection unique on guérissait une maladie comme le diabète, la polyarthrite rhumatoïde, ou le psoriasis. Il n'y a pratiquement aucune maladie auto-immune, à part le Pemphigus, dans laquelle on a su faire cela. C'est 30% des malades lorsqu'on les traite à ce moment-là, et je pense que ce devrait être beaucoup plus si on les traitait beaucoup plus tôt, mais il nous faudra encore 5 ans de recul pour le savoir.

Et c'est lié au fait que lorsque l'on traite avec le RITUXIMAB et met ainsi le taux de lymphocytes B à zéro pendant un certain temps, alors ceux qui ressortent de la moelle osseuse 6 à 9 mois après sont des globules blancs qui ont des caractéristiques complètement différentes de ceux qui donnaient la maladie. Ils ont un « répertoire » qui est différent et on a remis d'une certaine façon les compteurs à zéro. Les globules blancs qui donnaient la maladie ne sont plus présents, lorsque les lymphocytes B ressortent de la moelle osseuse.

Cette dernière étude valide finalement l'intérêt du RITUXIMAB en traitement de première intention du Pemphigus, avec des résultats qui sont spectaculaires et parmi ces 90% qui sont sévrés à 3 ans, il y en a un seul qui a rechuté pour le moment. Il y en aura vraisemblablement qui rechuteront.

Le groupe « Bulle » a encore deux essais randomisés en cours. Un qui est coordonné par le Prof. Olivier Dereure à Montpellier, pour essayer de valider l'intérêt du METOTREXATE comme traitement d'entretien dans la Pemphigoïde bulleuse, et un que je coordonne et qui a obtenu un financement l'année dernière, dont le Prof. Catherine PROST va vous parler, qui est d'essayer de déterminer quel est le meilleur médicament entre l'ENDOXAN et le RITUXIMAB, dans les formes sévères de Pemphigoïde des muqueuses.

Voilà, je vous ai présenté une vue d'ensemble des essais qu'a réalisés le groupe « Bulle », depuis une quinzaine d'années.

Les essais thérapeutiques sont la partie la plus difficile de la recherche clinique, parce que cela nécessite des gros moyens financiers et logistiques. Cela demande beaucoup d'énergie, pour un groupe multicentrique, de relancer les investigateurs. C'est beaucoup de difficultés pour pouvoir réaliser ces études de façon indépendante de l'industrie pharmaceutique, parce qu'on s'adresse à des maladies qui ne les intéressent pas tellement, au moins sur le plan commercial. C'est très intéressant d'essayer de coupler des études qu'on appelle mécanistiques, pour essayer de comprendre pourquoi le traitement marche (ou non), pourquoi on rechute (ou non). Et c'est pour nous médecins et les investigateurs une très grande satisfaction d'avoir réalisé cette étude, d'abord pour les malades, et d'avoir ainsi amélioré le mode de traitement et la survie des malades. En effet, il n'y a pas beaucoup de groupes (il n'y en a même aucun) qui ont publié dans des journaux aussi prestigieux que ceux dans lesquels les articles relatifs à ces études ont été publiés. Même à l'international, il n'y a pratiquement aucun groupe qui a autant publié dans ce type de journaux. Ce sont des journaux (New England, Lancet, Science Med... etc.) qui ne reçoivent que des très bons articles, et n'acceptent de publier que moins de 5% des articles qui leur sont soumis. La concurrence est plutôt sévère pour publier dans ces journaux.

Je voulais remercier les patients, la société française de dermatologie, le groupe Bulle, et l'INSERM.

Question: « Que dites-vous à un malade qui va recevoir du RITUXIMAB ? Quelle information lui donnez-vous ? ». Je pose cette question parce que nous avons à l'association des appels de personnes affolées, soit parce qu'ils ont vu des éléments inquiétants sur internet, soit parce qu'ils ne sont pas suffisamment informés ou n'ont pas retenu tout ce que le médecin leur a expliqué et imaginent le pire sur ce qui pourrait se passer.

Réponse du Prof. JOLY : Pour le RITUXIMAB sa prescription qui est aujourd'hui hors AMM (Autorisation de mise sur le marché, c'est-à-dire l'autorisation légale d'utilisation de médicaments). On peut utiliser un médicament hors AMM, en dehors de son utilisation légale, mais la réglementation impose au médecin de remettre une feuille d'information au patient, lui expliquant ce qu'est le traitement, pourquoi on le traite ainsi, le bénéfice attendu, et les risques liés à l'utilisation de ce médicament. Nous avons donc une fiche, que l'on remet au patient, et c'est le cas pour tous les médicaments utilisés en dehors de l'indication réglementaire, ce qui est assez fréquent en dermatologie. Cette fiche peut être téléchargée sur le site du Centre de référence. Il y a une fiche pour le RITUXIMAB. Celle-ci est aussi présente dans les PND (Protocoles nationaux de soins), qui sont téléchargeables sur le site de l'HAS (Haute autorité de santé).

Question : Je suis « écoutante » pour l'APPF, atteinte de Pemphigus vulgaire. J'ai compris que 30% des malades ayant pris du RITUXIMAB ont eu des effets secondaires. De quels genres d'effets secondaires s'agissait-il ?

Réponse du Prof. JOLY : Il y a eu 25% de patients qui ont eu des effets secondaires sévères, beaucoup plus ayant eu des effets secondaires légers. Ces effets secondaires sévères, ayant affecté 25% des patients, se répartissent en deux groupes : certains dont on peut suspecter que le RITUXIMAB a eu un effet, notamment les infections, par exemple une septicémie, une pneumonie selon une forme appelée pneumo cystique, et puis le reste ce sont des effets secondaires classiques de la cortisone, parce que les patients avaient quand même de la cortisone, à savoir :

- des diabètes ;
- des tassements vertébraux (deux tassements vertébraux chez des patients avec par ailleurs une hyperthyroïdie, ce qui fragilise également des os, ou avec une ostéoporose qui est aussi un facteur favorisant) ;
- des fractures (du bras) post-traumatiques et sans rapport avec le traitement, mais réglementairement elles doivent être déclarées dans les effets secondaires sévères ;
- un cancer d'une corde vocale chez un patient, qui là aussi n'a rien à voir avec le traitement mais devait être déclaré dans les effets secondaires.

C'est difficile de faire la part entre un effet secondaire qui est certainement attribuable uniquement au RITUXIMAB, d'autres uniquement à la cortisone, ou bien un peu à l'association du RITUXIMAB et de la cortisone, comme par exemple pour les infections et les effets secondaires graves que l'on déclare et dont on peut dire à priori qu'ils n'avaient pas grand-chose à voir avec le traitement. Si par exemple un patient intégré dans un essai thérapeutique en traversant la rue se fait renverser par une voiture, et a le bras cassé, c'est considéré alors comme un effet secondaire dans le cadre cet essai. Cela doit être déclaré comme effet secondaire ou événement indésirable. De la même manière, la patiente qui a une grossesse en cours d'étude est alors sortie de l'étude et est analysée comme « en échec » dans le cadre de cette étude, parce qu'un patient qui sort d'une étude est considéré comme « en échec ». Pour autant cette jeune femme était à deux ans en rémission complète sevrée et elle aurait dû être intégrée dans l'étude comme « en succès ». Mais à partir du moment où on sort d'une étude, on doit, administrativement, être analysé comme étant « en échec ». Globalement les effets secondaires, dont on peut suspecter que le RITUXIMAB a joué un rôle, ce sont les infections. Pour le reste ce sont plutôt des effets secondaires attribuables à la cortisone, même s'il y en avait moins.

Question : J'avais, et je suppose que j'ai toujours, du psoriasis, qui a disparu naturellement avec le traitement à la cortisone. Après ce traitement depuis maintenant plus d'une année, j'aimerais savoir s'il y a de l'espoir du côté du psoriasis.

Réponse du Prof. JOLY : Il est normal que le psoriasis ait diminué, tant que vous preniez de la cortisone pour le Pemphigus ; et normalement on observe que quand on arrête la cortisone, le psoriasis revient. En revanche, de même qu'il y a maintenant le RITUXIMAB dans le Pemphigus, il y a maintenant de nouvelles molécules pour traiter le psoriasis, dont l'efficacité est comparable, voire supérieure à l'efficacité du RITUXIMAB dans le pemphigus.

Il y a pour le psoriasis des biothérapies, comme le RITUXIMAB dans le Pemphigus, ayant pour effet que dans 90% des cas environ le psoriasis disparaît totalement. Ce sont des injections, faites sous la peau, comme un vaccin. Ce sont des médicaments qui peuvent de temps en temps avoir des effets secondaires, mais qui globalement sont très bien tolérés et ont très peu d'effets secondaires.

Question : Je vis une rechute de Pemphigus, en ce moment, raison pour laquelle j'ai gardé mon chapeau, la peau de mon crâne n'étant pas bien belle. Peut-être à cause de mon état, j'avoue que j'ai un peu décroché à la fin de votre exposé, Professeur. Ma question est de vous demander si vous accepteriez de revenir un peu sur la gestion des rechutes. Vous avez évoqué un débat possible sur ce point. C'est sur ce point-là que j'aimerais vous interroger.

Merci beaucoup.

Question: J'ajouterais à la question, concernant les rechutes, la question suivante : vous indiquez que le RITUXIMAB tue les globules blancs B et ceux qui reviennent sont « naïfs » et ne portent plus la caractéristique qui fait qu'ils créent les autoanticorps. Mais s'il y a quand même des rechutes, cela sous-entend-il qu'il y a des globules blancs B qui ne sont pas si « naïfs » que cela et est-ce qu'il y a une relation avec l'âge ? Lorsque nous avançons en âge, sommes-nous capables de refaire des globules blancs aussi rapidement qu'une personne plus jeune?

Réponse du Prof. JOLY : Je vais répondre d'abord à votre deuxième question. La biologie n'est jamais binaire, ou autrement dire « noir et blanc ». A savoir que ce que l'on a observé est que parmi les lymphocytes B, il y a les lymphocytes B « naïfs » qui sortent de la moelle osseuse, qui sont plus jeunes et se transforment par la suite en lymphocytes B « matures », qui sont des lymphocytes B qui ont la mémoire de l'antigène et qui vont peu se diviser. Ce sont ces derniers qui vont fabriquer les anticorps. Ce que l'on observe chez des personnes qui sont sous RITUXIMAB et qui restent en rémission complète (cela a été observé de la même façon dans d'autres maladies auto-immunes comme la polyarthrite ou le lupus) ces personnes, au lieu d'avoir 3/4 de lymphocytes « matures » et 1/4 de lymphocytes « naïfs », ont une inversion à savoir 3/4 de lymphocytes « naïfs » et 1/4 de lymphocytes « matures ». Ce n'est pas noir ou blanc mais c'est un rapport d'une sous-population par rapport à une autre. Donc les personnes en rémission gardent plus de lymphocytes « naïfs ». De la même façon un nouveau-né va n'avoir que des lymphocytes « naïfs » et va mettre 7 à 8 ans à constituer son répertoire immunitaire et transformer ses lymphocytes « naïfs » en lymphocytes « matures ». C'est le premier point.

Par ailleurs, c'est encore plus complexe (la biologie est toujours très complexe) parce que, sans entrer dans les détails, on peut avoir des lymphocytes qui sécrètent les anticorps de la maladie, sans être malade. C'est un point que l'on ne comprend pas très bien. Mais il y a des personnes qui ont des autoanticorps contre les desmoglénines à un taux assez élevé et qui ne

sont pas malades. C'est pourquoi c'est une difficulté de ne suivre que le taux des autoanticorps.

Pour répondre à la première question sur le traitement des rechutes, il y a deux aspects dans cette question. Il y a d'une part le traitement préventif des rechutes et d'autre part le traitement de la rechute lorsqu'elle apparaît. Pour ce qui est du traitement préventif des rechutes, il y a trois solutions :

- soit mettre au point un schéma de traitement d'entretien qui fasse que les patients ne rechutent pas ;
- soit se baser sur un marqueur sanguin prédictif, en disant que lorsque tel marqueur remonte, les études disant qu'alors une rechute va apparaître, donc on administre du RITUXIMAB avant l'apparition de la rechute ;
- ou bien attendre la rechute.

La 3^{ème} solution protège le plus les médecins. En effet on ne peut pas nous reprocher dans ce cas d'avoir traité un effet biologique, voire même rien du tout. Pour ce qui est des malades, je pense qu'attendre que les personnes rechutent revient à créer une maladie qui va devenir assez dépendante du traitement. Mais il n'y a pas d'étude scientifique, bien réalisée, sur ce

sujet, qui permette de savoir quelle serait la meilleure attitude par rapport au risque de rechute. Malheureusement, il n'y aura jamais d'étude sur ce sujet, parce que le RITUXIMAB va prochainement tomber dans le domaine public, donc il y aura très peu de financements pour ce type d'étude, qui serait très difficile à faire. Il est très vraisemblable qu'il faudra se contenter d'avis d'experts, qui diront « Nous, nous pensons ceci », mais ce ne sera pas démontré.

Pour ce qui concerne le traitement des rechutes, dans mon expérience et dans cet essai-là il y a eu très peu de rechutes graves. Lorsque les personnes sont suivies et que l'on suit leurs autoanticorps, 80 à 90% des rechutes ont été modérées (apparition de quelques petites érosions, par exemple).

Le traitement des rechutes, jusqu'alors, consistait à ré-augmenter un peu la cortisone au minimum pour que la maladie soit contrôlée et d'ajouter un immunosuppresseur s'il n'y en avait pas, ou de changer d'immunosuppresseur s'il y en avait un (on essaie un autre immunosuppresseur, le précédent n'ayant pas marché). La place du RITUXIMAB par rapport à ce schéma standard, pratiqué depuis une cinquantaine d'années, consistant à ajouter un immunosuppresseur s'il n'y en avait pas ou d'en changer s'il y en avait un, n'est pas très claire, car ce sont des avis d'experts, dont certains disent qu'ils continuent à faire ainsi et mettront du RITUXIMAB uniquement si cela ne marche pas ; et d'autres mettant du RITUXIMAB du fait de la seule rechute. Et on ne sait pas exactement ce qui est le mieux (ce n'est pas démontré).

Question : J'ai un Pemphigus. Je suis traité depuis juin 2015, ai eu deux injections de RITUXIMAB, en juillet puis au mois d'août 2016. Entre temps, j'ai déclenché une infection pulmonaire, qui a été traitée avec des antibiotiques et est passée. Je suis soigné au CHU de Montpellier. Se pose la question de savoir si on le refait à un an et demi, pour éviter d'avoir survenance d'un affaiblissement des anticorps. Est-ce que ceci est une décision fonction de l'appréciation du médecin traitant ou bien est-ce le protocole de soins qui détermine la réponse.

Réponse du Prof. JOLY : Comme je viens de l'indiquer, il n'y a pas de réponse formelle à cette question. Je pense que les éléments qui doivent être pris en compte pour savoir ce qu'il faut faire (nouvelle perfusion ou non et à quel moment) sont d'une part le taux d'autoanticorps et si les autoanticorps sont à un niveau très élevé, c'est probablement un argument pour refaire un traitement de RITUXIMAB, car sinon on pense qu'il va y avoir une rechute. A l'inverse, l'autre argument est la plus ou moins bonne tolérance : chez quelqu'un qui tolère bien le RITUXIMAB, on se dit que ce peut être opportun de refaire un traitement de RITUXIMAB ; alors que chez quelqu'un pour lequel la ou les cures de RITUXIMAB se sont mal passées du fait d'effets secondaires, on doit être plus réticent au motif que cela s'est déjà mal passé une première fois. La décision est prise en fonction de l'appréciation du médecin, en concertation avec le patient, qui a son mot à dire également.

Question: J'ai un Pemphigus vulgaire. J'ai eu une première injection de RITUXIMAB très récemment, il y a quelques jours. J'ai compris que dans votre étude du RITUXIMAB on a comparé par rapport à un bras avec de la cortisone seulement. Ma première question est : avez-vous également comparé par rapport au CELLCEPT ? Et ma deuxième question est : pourquoi le RITUXIMAB marche-t-il moins bien lorsqu'il n'est pas donné en première intention ? Est-ce que le fait d'avoir eu des immunosuppresseurs avant l'injection de RITUXIMAB a un impact pour la suite ? J'en profite pour vous remercier, vous-même et le Prof. PROST, qui nous suivez. C'est très rassurant pour nous, malades.

Réponse du Prof. JOLY : Ce sont des questions particulièrement intéressantes. Je vous remercie de les avoir posées.

La première question est de savoir pourquoi nous avons comparé le RITUXIMAB avec la cortisone seule et non avec la cortisone plus un immunosuppresseur différent, alors qu'il y a actuellement un essai (promu par le laboratoire ROCHE) qui compare le RITUXIMAB à l'association de corticoïdes et du CELLCEPT ? La réponse est qu'il y a eu 10 essais thérapeutiques publiés dans la littérature, qui ont comparé un bras cortisone seule avec un bras cortisone avec un immunosuppresseur (CELLCEPT, CICLOSPORINE, IMUREL, ENDOXAN) ; et aucune de ces dix études n'a pu montrer de supériorité nette du traitement avec un immunosuppresseur par rapport au traitement avec seulement de la cortisone. Deux de ces études suggèrent un certain bénéfice sur quelques paramètres. Mais aucune de ces 10 études n'a montré de supériorité sur le critère de jugement principal qu'ils avaient proposé. D'autre part, au moins cinq de ces études montrent des effets secondaires plus fréquents

chez les malades ayant un immunosuppresseur en plus de la cortisone, par rapport aux malades traités seulement avec de la cortisone. C'est pourquoi n'ayant d'une part pas d'argument formel dans la littérature, et d'autre part du fait de la plus grande fréquence d'effets secondaires chez les malades ayant eu un traitement combiné, on a mûrement choisi lorsqu'on a lancé cette étude il y a 10 ans, de prendre un bras contrôle avec seulement de la cortisone.

La deuxième question était de se demander pourquoi on a moins de chances de rechuter et on a de meilleurs résultats, lorsqu'on traite dès le départ avec du RITUXIMAB. C'est une question majeure dans le traitement des maladies auto-immunes. La réponse est probablement que lorsque l'on intervient rapidement après que le système immunitaire se soit dérégulé et ait fabriqué ces autoanticorps, le risque ou la chance que la moelle osseuse arrête de produire ces clones auto-actifs et produisent à la place des lymphocytes B normaux, est probablement plus élevé. La raison est que lorsqu'on a un Pemphigus depuis 20 ans, les lymphocytes B en question sont des lymphocytes B « mémoire », situés dans les ganglions et non plus dans le sang ; et ils sont alors inaccessibles au RITUXIMAB. Ils ne se multiplient pas et on a l'impression que ces lymphocytes B sont alors très difficiles à atteindre. La raison est probablement celle-là. C'est ce que l'on appelle des lymphocytes B à « longue demi-vie ». C'est-à-dire qu'ils sont devenus un peu comme les lymphocytes B qui fabriquent les anticorps qui nous protègent. Ceux-là on n'arrive pas à les toucher. Mais je précise que ce n'est qu'une hypothèse à ce stade.

Question: Est-ce que l'âge auquel on démarre le traitement a un impact sur son efficacité ?

Réponse du Prof. JOLY : On n'a pas la réponse. Il y a eu des cas de Pemphigus de l'enfant traités par le RITUXIMAB, mais numériquement très peu. Pour beaucoup, il s'agissait de Pemphigus Paraneoplasiques. On n'a aucune idée en fait par rapport à cette question.

Question: Je suis une malade ancienne, j'ai un Pemphigus depuis plus de 20 ans, avec des rémissions. Je voudrais revenir sur la réponse que vous venez d'apporter, qui personnellement ne me rassure pas du tout. Je pense moi au contraire que cela existe vraiment. Cependant ma question est un peu différente. En dehors des raisons qui sont le résultat statistique d'études que l'on comprend parfaitement, je voudrais connaître la raison clinique, s'il y en a une, qui fait que quand on est déjà traité, les médecins nous proposent moins facilement la cure de RITUXIMAB qu'en première intention. Pourquoi au bout de plusieurs années de traitement il n'est pas proposé spécifiquement de cure, parce qu'on ne serait plus en première intention ?

Réponse du Prof. JOLY : La raison découle de deux éléments :

Elle dépend de la plus ou moins grande sévérité des rechutes. Chez quelqu'un qui a fait 3 ou 4 rechutes, mais sous forme de quelques petites érosions dans la bouche, effectivement beaucoup de dermatologue seraient peut-être plus réticents à donner une

cure de RITUXIMAB. On se dit que le malade a rechuté et qu'on a augmenté la cortisone de 5mg, que ce n'est pas dramatique. En revanche, pour quelqu'un qui fait une rechute sévère, qui nécessiterait d'augmenter la cortisone à des doses très élevées, on va être plus enclin à donner du RITUXIMAB. Le premier élément est la sévérité de la rechute.

Le deuxième élément, est le fait, comme indiqué au début de mon exposé, observé par tout le monde, que lorsqu'on traite des patients comme vous qui ont déjà un historique de 20 ans d'évolution de leur Pemphigus et qui ont déjà rechuté plusieurs fois, on sait qu'avec le RITUXIMAB on va améliorer leur état, mais également que la plupart des patients va rechuter. C'est-à-dire que l'espoir de les guérir définitivement est bien moindre que chez quelqu'un que l'on traite tôt peu après l'apparition de la maladie. C'est probablement, comme j'indiquais, parce que lorsqu'on a un Pemphigus depuis 20 ans, on garde dans les ganglions ces lymphocytes qui ont la mémoire de l'antigène et on n'arrive pas à les éliminer définitivement. Ceci pour dire que dans l'esprit des médecins, le raisonnement est que puisque le malade va rechuter ultérieurement, si la rechute est sévère cela vaut la peine parce que cela va l'aider, quitte à recommencer s'il y a une autre rechute sévère, alors que si la rechute est plus modérée, les médecins se disent que quitte à rechuter si cette rechute

est contrôlée en augmentant légèrement la cortisone, cela ira.

Question : cela veut dire que pour des malades qui vieillissent, ceux-ci vont se retrouver avec des traitements avec de la cortisone, alors qu'on a vu qu'il y a des effets secondaires et que ce n'est pas particulièrement facile pour les personnes de plus en plus âgées. Il n'y a alors donc pas d'autre solution que la cortisone ?

Réponse du Prof. JOLY : si, parce qu'à l'inverse chez un malade qui a rechuté trois fois en neuf mois, et chez qui on n'arrive pas à baisser la cortisone en dessous disons de 9mg, ce qui est beaucoup, même si la rechute n'est pas sévère au sens qu'elle n'est pas étendue, alors le fait que l'on n'arrive pas à baisser la cortisone depuis une dose relativement forte, ceci est une indication pour le RITUXIMAB. Après trois rechutes, comme on ne peut laisser le malade avec 9-10mg de cortisone, c'est indiqué d'essayer de mettre du RITUXIMAB. Ce qui intervient c'est la sévérité clinique, mais également aussi (et j'ai oublié de le dire) le niveau de cortico-dépendance. La situation de quelqu'un qui rechute avec 2-3mg de cortisone, que l'on va contrôler en augmentant un peu la cortisone à 5mg, niveau où il n'y a pas d'effets secondaires, est différente de celle de quelqu'un qui rechute à 12mg, qu'il faudrait monter à 15-20mg. Dans ce deuxième cas, on sera beaucoup plus enclin à utiliser le RITUXIMAB.

Précision du Professeur PROST : Je crois qu'il faut dire aussi que notre manière de procéder a évolué avec le temps. Avant lorsque nous n'avions pas les résultats de cette dernière étude, on a montré sur un grand nombre de patients le peu d'effets secondaires du RITUXIMAB appelé aussi MABTHERA. On a alors « moins peur » d'utiliser ce traitement avec du RITUXIMAB, qu'il y a 10 ans. C'est vrai que chez les patients qui rechutent de façon sévère ou bien qui rechutent à un niveau de corticoïdes élevé et pas acceptable à long terme, on va

effectivement leur proposer du MABTHERA. On est alors dans les conditions de la toute première étude, qui concernait des patients qui avaient déjà rechuté plus de trois fois ou qui ne pouvaient pas recevoir de corticoïdes. On voit bien qu'au fil du temps nos pratiques ont changé. Pour aller dans la continuité de ce qu'a exposé le Prof. JOLY, je trouve que ce qu'on n'a pas du tout réglé est le problème des patients qui n'ont jamais eu de RITUXIMAB, qui étaient traités de façon classique. Donne-t-on à ces patients-là qui font une rechute du RITUXIMAB ? Cette question n'est pas tranchée et il est vrai qu'on aurait aujourd'hui tendance à leur donner du RITUXIMAB plutôt que de leur imposer un nouveau traitement par de fortes doses de corticoïdes.

Précision du Prof. JOLY : C'est vrai que nous avons globalement changé et élargi nos pratiques, c'est-à-dire donné plus de RITUXIMAB qu'on n'en donnait il y a 10 ans, parce qu'on a 10 ans d'expérience et au fait que c'était bien toléré. Il y a 10 ans, alors qu'on commençait à utiliser le RITUXIMAB, on était prudent et le réservait aux formes vraiment sévères. Maintenant on en est à l'utiliser avec des malades qui ne demandent rien et en première intention. C'est l'utilisation, en montant que la tolérance était bonne, qui a fait que on a élargi l'utilisation du RITUXIMAB à d'autres situations.

Question: J'avais demandé aussi au Prof JOLY s'il ne fallait pas parler aussi du prix du RITUXIMAB et de tout ce qu'il y a à faire pour obtenir l'autorisation de donner le RITUXIMAB à quelqu'un avec une MBI

Réponse du Prof. JOLY : En fait aux Etats Unis, c'est quelque chose de très important pour eux de faire une étude médico-économique pour étudier le coût associé au traitement avec le RITUXIMAB. Dans une étude médico-économique, il faut prendre le prix du médicament, le coût des hospitalisations de jour pour effectuer la ou les perfusions, et le coût associé aux effets secondaires, notamment le prix des effets secondaires graves qui se terminent par une hospitalisation, ainsi que le prix des effets secondaires bénins, pour lesquels nous avons mis arbitrairement le prix d'une consultation, parce que quantifier le prix d'affections comme des angines est très difficile. Lorsque l'on fait cette étude sur deux ans, on aboutit à un surcoût d'environ 5.000€ par patient côté RITUXIMAB. En revanche si on avait pris un traitement CELLCEPT plus corticoïdes, cela serait à peu près pareil en termes de coût. Mais si on prend de la cortisone, médicament quasiment gratuit, à opposer au RITUXIMAB, on a d'un côté un gros surcoût de médicament à cause du prix du RITUXIMAB et de l'autre côté un gros surcoût du fait des effets secondaires du côté corticoïdes ; et la différence est un surcoût d'à peu près 5.000€ de plus avec le RITUXIMAB. Si l'on prolonge cette étude médico-économique la 3^{ème} année, dans la mesure où il n'y a que 30% des malades dans le bras corticoïdes qui étaient en rémission complète sévère, il y en a eu beaucoup qui ont été traités par du RITUXIMAB la 3^{ème} année ou avec des immunosuppresseurs (ou des immunoglobulines). Donc à la fin de la 3^{ème} année, il y aura fort à parier que le bilan sera équivalent. On a donc un surcoût au départ, mais le fait d'éviter le coût des effets secondaires (notamment des hospitalisations, qui sont très chères) fait que le surcoût sur 2

ans est de 5.000€ environ et s'annule vraisemblablement au bout de 3 ans. Un surcoût de 5.000€ pour une maladie aussi rare et aussi grave est très peu. Il faut savoir qu'un traitement de mélanome coûte 60.000€ ou 80.000€. Les traitements de psoriasis coûtent 1.000€ par mois pendant de nombreuses années. Là le coût supplémentaire est de 5.000€ pour une maladie très rare et grave. Ce n'est pas beaucoup.

Question: Tient-on dans ce type d'étude compte du coût des éventuels arrêts de travail ?

Réponse du Prof. JOLY : Non, on ne tient pas compte des arrêts de travail.

Question: Tient-on compte des dégâts collatéraux qui font que pendant des années, et non pas seulement 3 ans, on a, en ce qui me concerne, de l'ostéoporose, avec ses conséquences (traitements, injections... etc.) ?

Réponse du Prof. JOLY : Oui, absolument. Mais le problème des études médico-économiques est qu'il faut les prévoir au départ. Cette étude nous a été demandée, alors que ce n'était pas prévu. L'étude médico-économique a donc été réalisée rétrospectivement, comme on a pu le faire.

Ce qui ressort globalement est que le surcoût associé au traitement avec du RITUXIMAB n'est à deux ans pas énorme et qu'au bout de trois ans, et à fortiori au bout de 10 ans, je pense qu'il y a une économie et l'utilisation du RITUXIMAB se défend.

Question : Je suis atteinte de Pemphigus vulgaire, traité par le Prof. PROST depuis trois semaines. Ma question concerne le droit au RITUXIMAB pour le patient. On est obligé en première intention de passer par le traitement standard avec des corticoïdes. En deuxième intention, on est obligé de passer par un traitement CELLCEPT plus corticoïdes. Pourquoi ne pas donner le RITUXIMAB tout de suite ? Il y a un aspect de réglementation aussi, qui nous empêche de recevoir le traitement de RITUXIMAB en première intention ?

Réponse du Prof. JOLY : La réponse est que ceci est lié au souci des médecins de ne pas proposer des traitements, que l'on pensait potentiellement dangereux, avant les traitements standard bien validés depuis de nombreuses années. On a toujours un gros souci de ne pas exposer des patients à d'éventuels effets secondaires, avec des traitements récents, que l'on ne connaît peut-être pas bien. C'est pourquoi le Prof. PROST a indiqué que nous avons évolué, avec notre meilleure connaissance du RITUXIMAB plus largement. Maintenant, le traitement qui est autorisé par les autorités de santé est constitué de corticoïdes et d'immunosuppresseurs, comme vous l'avez dit. Bien entendu, les résultats de cette étude vont, lorsqu'ils seront publiés, modifier cette pratique, et à la fois aux Etats unis et en Europe. Vraisemblablement le RITUXIMAB sera utilisé en première intention, par les autorités de santé. C'est un processus qui demande deux ou trois ans. Ce que l'on peut faire, nous, auparavant, c'est rédiger les PNDS (Protocoles Nationaux de Soins), qui sont les sortes de recommandations d'experts, s'appuyant sur la littérature existante. On m'a demandé les

résultats de cette étude pour l'Angleterre, pour l'Australie, pour l'Allemagne, parce que tout le monde veut faire la même chose en ce domaine. Donc, ces recommandations d'expert s'appuyant sur cette étude diront qu'il est recommandé d'utiliser le RITUXIMAB dans tel ou tel type de PEMPHIGUS et dans telles circonstances en première intention. Je pense que nous allons faire cela en début d'année 2018. Il faut préalablement que nous nous mettions d'accord entre nous, et je pense que cela devrait être assez facile. C'est important de le comprendre : ce n'est pas parce qu'il y a un nouveau médicament que celui-ci est systématiquement donné à tous les patients. Les médecins sont très soucieux d'avoir des preuves pour l'efficacité et pour la tolérance, concernant les nouveaux médicaments.

Intervention du Prof PROST : il y a énormément de critères d'exclusion dans cette étude, dans le but d'éliminer le risque que les patients n'aient un effet secondaire grave.

Après, dans la vraie vie, on est amené à réfléchir à ce que l'on doit faire vis-à-vis de certains critères d'exclusion, par exemple je pense au cas d'une hépatite virale guérie. Dans les essais thérapeutiques, on ne peut pas inclure dans l'étude les patients dans ce cas. Si les hépatologues nous disent qu'il n'y a pas de problème, que doit-on faire alors ? Après, dans la vraie vie, c'est un peu plus compliqué de prendre une décision thérapeutique. Nous médecins, avec les patients, devons prendre position au regard du risque encouru, en fonction du rapport bénéfice-risque de tel ou tel traitement. Actuellement l'existence d'antécédents hépatiques est le critère d'exclusion éventuel le plus fréquent.

Précision du Prof. JOLY : Il faut réaliser que plus on va élargir les indications et le nombre de malades, plus le risque qu'il y ait un effet secondaire exceptionnel augmente. On peut imaginer que, par manque de chance, apparaisse un syndrome de LYELL ou bien cette encéphalite qui grignote le cerveau, chez un malade traité. A partir du moment où l'on traite 90 malades, dans le mesure où le risque d'un effet secondaire grave est d'une fois sur 100.000 cas, on n'aurait vraiment pas beaucoup de chances si cela survenait avec 90 malades. Mais à partir du moment où on traite 5.000 patients, alors les effets secondaires exceptionnels peuvent arriver. A ce moment-là, cela doit amener à réfléchir et se demander, après avoir prescrit tel traitement au malade qui en est mort, si cela valait bien la peine de prendre ce risque. On a toujours cette question bien à l'esprit.

Question dans la salle : De toute manière, le médicament RITUXIMAB est reconnu par le ministère de la santé, me semble-t-il ?

Réponse du Prof. JOLY : Non, le RITUXIMAB n'est pas encore reconnu par les autorités de santé.

Question : J'ai un Pemphigus vulgaire depuis octobre 2013. Je suis traité par le Prof. PROST, sous cortisone, partant de 95mg au début, j'ai rechuté depuis février 2015 environ, et ai maintenant CELLCEPT et cortisone. Je rechute à chaque fois dans le timing que vous indiquez. Comme j'avais indiqué au médecin qui me suit, je n'étais moi pas trop favorable aux traitements expérimentaux. Je suis plutôt prudent et ne l'aurais pas utilisé en première

intention ; maintenant j'ai confiance. Je voudrais comprendre : dans 30% des cas, les patients ont pas la suite des bons lymphocytes B et ne développent plus les mauvais anticorps. Ces malades sont donc guéris. Ma première question est de savoir quelle solution ont les 70% de malades qui ne sont pas dans ce cas. J'ai bien compris qu'il y a des effets secondaires, dans mon cas hyperthyroïdie, fracture du bras (donc je serais sorti de l'étude, si j'y avais été inclus) [rire de la salle]. En fait vous aviez dit qu'il y avait des investigateurs chargés d'exclure les patients lorsque cela ne fonctionnait pas bien dans l'étude. Quelle était la fréquence du suivi et qu'est-ce qui a fait que les patients ont été sortis ? Que faut-il bien suivre, pour voir si le traitement est efficace ou pas ?

Réponse du Prof. JOLY : La première question est de savoir ce que deviennent les malades qui ont eu une rechute et ne voient pas leurs anticorps baisser.

Concernant les patients qui ont été exclus de l'étude, il y a eu par exemple :

- une personne qui avait vu son poids augmenter de 25Kg ;
- une personne qui a eu une décompensation cardiaque ;
- une personne qui a eu une infection sévère d'une articulation ;
- une personne qui a eu une infection sévère du dos.

Ce sont ce type d'effets secondaires, très sévères, qui les ont fait exclure.

Pour en revenir à votre première question, une personne qui a un traitement standard (que l'on trouve dans tous les manuels) par cortisone et immunosuppresseur, ce que vous avez, lorsque la personne rechute et qu'on lui donne du RITUXIMAB, cela va mieux. La personne se pose la question de savoir si elle sera dans le groupe de ceux qui ne rechuteront jamais ou bien dans le groupe de ceux qui vont rechuter plusieurs fois. La réponse est que l'on ne sait pas très bien prédire à ce jour ceux pour lesquels un traitement va permettre de guérir la maladie ou d'avoir une rémission de longue durée, par rapport aux autres. Nous avons quelques pistes mais on ne peut pas encore affirmer de façon formelle que tel patient traité après une rechute ne rechutera jamais, ou bien rechutera. En revanche, l'évolution du taux d'autoanticorps est un élément essentiel. C'est-à-dire que le patient qui ramène ses autoanticorps à zéro et si ses autoanticorps ne remontent pas, alors il y a fort à parier qu'il ne rechutera pas ou peu. Parmi ceux qui gardent des autoanticorps élevés, la plupart rechuteront et curieusement quelques-uns ne rechuteront pas. Mais l'évolution des autoanticorps reste un bon marqueur.

Précision d'une malade : Il faut savoir quand même qu'il y a des patients qui n'ont jamais d'autoanticorps circulants... Je suis un exemple.

Précision d'un malade précédent: Je me suis mal exprimé. Ma question concernait ceux qui rechutent. Du fait des effets secondaires connus de la cortisone (à éviter si possible), a-t-on pour ces personnes d'autres solutions, ou bien sont-elles obligées de prendre de la cortisone, à vie ?

Réponse du Prof. JOLY : Pour les personnes qui rechutent après le RITUXIMAB, il y a la possibilité de faire une deuxième cure de RITUXIMAB. C'est tout à fait possible. Si la rechute n'est pas trop sévère, on peut faire une deuxième cure de RITUXIMAB sans corticoïdes, ou bien sans avoir à augmenter la dose de corticoïdes. C'est aussi une possibilité. La troisième possibilité est d'utiliser d'autres médicaments comme les immunoglobulines en perfusion ou bien de changer d'immunosuppresseur, en espérant que l'immunosuppresseur utilisé en remplacement sera plus efficace que le premier. Il y a donc effectivement plusieurs possibilités.

Témoignage d'un malade : je suis atteint d'une MBAI et je peux certifier que notre maladie survient à la suite d'un gros stress. Je me souviens du moment précis où cela m'est arrivé. Je fais du sport (du vélo) quotidiennement. Un jour j'ai eu de gros problèmes ; j'ai passé quasiment plusieurs semaines à ne pas dormir, à cause d'une belle-fille avec laquelle j'avais des problèmes, j'écrivais la nuit. Et un jour sur mon vélo j'ai senti un gros frisson. A partir de là, la maladie a commencé. C'est mon cardiologue qui a détecté la maladie. Ayant fait une arythmie cardiaque il y a une vingtaine d'années, je suis suivi régulièrement, tous les six mois, par mon cardiologue. En allant le voir, je lui ai signalé une plaie à l'aine (je pensais que c'était dû à la selle de vélo). Le cardiologue a regardé et m'a adressé à un confrère dermatologue. Le dermatologue, un jeune médecin, m'a fait une ponction, a regardé ma bouche, et une semaine après j'ai été informé que j'avais une Pemphigoïde vulgaire. Cela a été rapide. Il y a une chose que je fais : comme je rencontre beaucoup de personnes, à chaque fois, pas plus tard qu'hier, je parle de ma maladie. Hier c'était à la pharmacie (pour acheter du coton hémostatique), parce que je saigne occasionnellement du nez. J'ai indiqué à la pharmacienne que j'ai une Pemphigoïde vulgaire, lui ai expliqué ce que c'était, et ai ajouté que si un jour elle rencontrait un client avec des aphtes ne guérissant pas, il faut alors les envoyer chez un dermatologue.

Réponse du Prof. JOLY : Absolument !

Question : Lorsque l'on rechute, est-ce à la suite d'un nouveau stress ?

Réponse du Prof. JOLY : Tout d'abord, le stress est connu comme un facteur déclenchant de beaucoup de maladies auto-immunes. La maladie la plus connue pour cela est la maladie de BASEDOW au niveau de la thyroïde, qui est dans 90% des cas, déclenchée par un stress. Mais le stress peut déclencher d'autres maladies auto-immunes, notamment la pelade (perte des cheveux), le psoriasis, la maladie de CROHN au niveau du tube digestif. Le stress est un facteur déclenchant d'un certain nombre de maladies auto-immunes. C'est démontré. Deuxièmement, le stress peut être aussi à l'origine de poussées dans certaines maladies auto-immunes. Ce facteur est très connu est démontré, dans le psoriasis. Une personne avec un Psoriasis très limité, suite à un stress important, peut voir son psoriasis s'étendre du fait d'une poussée de Psoriasis. Il y a une interaction, très connue, depuis très longtemps, entre le stress et les maladies auto-immunes. Même avec l'immunité anticancéreuse, le facteur stress joue.

Question du Prof. PROST : J'ai une question, que je n'ai jamais posée au Prof. JOLY : dans les patients qui rechutent, il y a ceux qui n'ont pas encore eu le MABTHERA/RITUXIMAB. Il y a ceux qui ont des autoanticorps circulants et d'autres qui n'en ont pas. Peut-on dire que pour un patient qui a des lésions mais qui n'a pas d'anticorps circulants, ce n'est pas très logique de lui faire du MABTHERA ?

Réponse du Prof. JOLY : Evidemment personne n'a la réponse exacte. Ce qui est sûr c'est que pour quelqu'un qui rechute avec des autoanticorps élevés, on va privilégier le RITUXIMAB, parce que dans ce cas il y a une logique évidente. Maintenant, personnellement je n'ai pas traité beaucoup de cas de patients qui rechutaient alors qu'ils n'avaient pas d'anticorps du tout. Ces cas-là ne sont pas très fréquents tout de même, même si cela existe.

Intervention du Prof. PROST : On voit des cas de ce type dans notre hôpital. Nous sommes toujours sur la réserve pour donner le MABTHERA, qui aujourd'hui n'a pas l'AMM (Autorisation de Mise sur le marché). Si le patient n'a pas d'autoanticorps circulants et qu'on lui donne du MABTHERA, ce qui n'est pas très rationnel, et qu'il y a pas la suite un accident ou un effet secondaire grave, il pourrait être reproché de n'être pas cohérent. Autant, Professeur, vous disiez tout à l'heure qu'il pourrait être reproché aux médecins d'avoir donné du MABTHERA à titre préventif à un patient qui présentait des autoanticorps élevés et pas de lésions, et de la même façon il pourrait être reproché aux médecins de donner du MABTHERA à quelqu'un qui a des lésions et pas d'anticorps circulant et demander pourquoi ce patient a eu du MABTHERA. Vous voyez qu'on se pose, nous médecins, beaucoup de questions et ce n'est pas toujours simple de prendre des décisions concernant le suivi des patients. C'est presque plus facile au début.

Fin de l'intervention et des questions/réponses.

XXXXXX